Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität zu Frankfurt a. M.
(Direktor Prof. Dr. J. Strasburger)

Lane Medical Library

Untersuchungen beim Menschen über die Wirkungen von alkalifestem Adrenalin.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Universität zu Frankfurt a. M.

vorgelegt
von

ERICH SPOHR
aus Frankfurt a. M.
Februar 1927.

Buchdruckerei des Mitteldeutschen Verlages Halle (S.)

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Frankfurt a. M.

Referent: Herr Prof. Dr. J. Strasburger.
Dekan: Herr Prof. Dr. B. Fischer-Wasels.

Das Adrenalin (A.) ist ein therapeutisch wertvoller und pharmakologisch interessanter Stoff. Seine therapeutische Anwendungsmöglichkeit wird leider dadurch eingeschränkt, daß es keine Kreislaufwirkung bei oraler Einverleibung ausübt (Grünebaum, Vincent, S. Loewe), ebensowenig bei rectaler (O. Platz). Ueber die gegenteiligen Erfahrungen anderer Autoren wird weiter unten kritisch berichtet werden. — Ferner wird sein Wert für die Therapie dadurch beeinträchtigt, daß seine Kreislaufwirkung nur verhältnismäßig kurze Zeit andauert: nach intravenöser Injektion in der Regel nicht länger als 1—3 Minuten (Meyer und Gottlieb), nach subcutaner Injektion (von 1 mg) 50—70 Minuten bis zum völli-Abklingen (Dresel und andere). Nur durch intravenöse Dauerinfusion war eine stundenlang gleichbleibende Wirkung zu erzielen (Kretschmer, Straub, Ritzmann).

Da nun bekannt war, daß A. in alkalischen und neutralen Medien bei Zutritt von Sauerstoff leicht oxydiert wird und dadurch unwirksam wird, während in genügend sauerem Medium stundenlange Durchspülung mit Luft ohne Zersetzung möglich ist (Maiweg), so war es der Mühe wert zu untersuchen, ob diese Unbeständigkeit Alkali gegenüber eine typische, unveräußerliche Eigenschaft des A. sei, oder ob die Synthese eines Stoffes mit allen Eigenschaften des A. außer dessen Alkaliunbeständigkeit möglich sei. Die Synthese eines solchen alkalibeständigen Adrenalins (a. A.) ist nun den Merz-Werken in Frankfurt a. M. gelungen, und Herr Prof. Strasburger, der wegen seiner therapeutischen Erfolge mit A.-einläufen und oralen A.-gaben bei Dysenterie und anderen akuten Darmerkrankungen (Strasburger, Zusammenfassendes bei seinem Schüler Loewenstein) an der Frage des A. vom Magendarmkanal aus lebhaft interessiert ist, übertrug mir die Aufgabe, das neue Präparat auf seine Wirkungen bei subcutaner, oraler und rectaler Einverleibung zu untersuchen.

Methodik.

Zu meinen Versuchen standen mir männliche Patienten der Bettenabteilung der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zur Verfügung. Ich wählte nach Möglichkeit Reconvalescenten und solche Patienten, die keine objektiven Krankheitserscheinungen boten. Diese Versuchspersonen waren folgende (die Nummer gibt die Reihenfolge der Versuche an):

2. E . . . — Druckgefühl in der linken Brustseite; Herz, Lungen und Brustwand klinisch und röntgenologisch o. B.

3. Ka . . . — abgeheiltes Magengeschwür.

4. S . . . — Stiche in der Herzgegend, Herzklopfen nach Anstrengung; außer lebhaften Reflexen klinisch o. B.

5. Krä . . . — Magenbeschwerden infolge Nicotinabusus (15—20 Zigaretten täglich); Magenacidität nach Probefrühstück 16/33, Magen röntgenologisch o. B., kein occultes Blut im Stuhl.

6. Kli . . . — Colitis und Polyposis recti.

7. F . . . — Darmbeschwerden wegen Adhäsionen nach Trauma.

8. Kle . . . — zur Beobachtung wegen Drüsenschwellungen am Hals; eine excidierte Drüse war histologisch o. B., Patient klinisch sonst o. B.

9. D . . . — Reconvalescent nach Grippe.

10. Sch . . . — Reconvalescent nach Icterus catarrhalis; Näheres s. u.

11. Rau . . . — leichter neurasthenischer Kopfschmerz.

12. Kra . . . — Herzneurose; Näheres s. u.

13. Ran . . . — Lumbago.

Die Versuche wurden vormittags vorgenommen an Personen, die vorher weder gegessen noch getrunken hatten und die auch während des Versuchs weder aßen noch Flüssigkeit zu sich nahmen außer den unten angegebenen Mengen zur Verdünnung des a. A. bei oraler und rectaler Einverleibung. Die Versuchspersonen bewahrten körperliche Ruhe, die nur durch einige Schritte ins Nebenzimmer zur Blutzuckerbestimmung unterbrochen wurde. Pulszahl, Blutdruck, Hämoglobingehalt, Erythrocytenzahl und Blutzucker wurden (stets in der eben genannten Reihenfolge) erst v o r der Einverleibung von a. A. (einmal) und dann n a c h ihr in zuerst kürzeren, dann immer größer werdenden Abständen bestimmt (s. Tabelle). Die Blutzuckerbestimmung erfolgte durch einen Laboranten unserer Poliklinik.

Die Bedeutung dieser 5 Messungen ist folgende. 1. Gefäßkontraktion, erkennbar an der Blutdruckerhöhung, und 2. Acceleransreizung, erkennbar an der Pulsbeschleunigung, sind die klinisch wichtigsten Wirkungen eines A.-präparates. — 3. Die Veränderungen der Erythrocytenzahl und 4. des Hämoglobingehalts zeigen die Gefäßkontraktion indirekt an, da diese eine Auspressung des Serums aus den Capillaren und demgemäß eine relative Vermehrung des Erythrocyten- und Hämoglobingehalts bewirkt. Zu diesem Ergebnis und zu dieser Erklärung kamen Schenk, Donath — der allerdings mit sehr hohen A.-mengen an Katzen experimentierte —, Billigheimer und Edmunds und Nelson, von denen die beiden letzten als weiteren Faktor eine Ausschüttung aus den blutbildenden Organen annehmen, bewiesen durch die Gegenwart von Jugendformen; Fr. O. Heß dagegen fand zwar im Arterienblut eine erhöhte, im Capillarblut aber eine verminderte Erythrocytenzahl nach A.-injektion, und Hofmeier fand nach 1 mg A. sowohl die Zahl der Erythrocyten als auch ihre Verteilung auf Arterien, Venen und Kapillaren gleich. — 5. Der Anstieg des Blutzuckers ist wohl eins der feinsten Anzeichen der Adrenalinwirkung, da nach subcutaner Injektion von 1 mg A. die Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei Gesunden durchschnittlich 0,058 % beträgt — das ist also etwa die Hälfte — (Brösamlen) und selbst bei unternormaler Reaktion durchschnittlich 0,05 % (Billigheimer), und da ferner der Ablauf des Vorgangs störenden psychischen Einflüssen nicht unterworfen ist wie etwa die Aenderung des Blutdrucks.

Technik. — Puls und Blutdruck wurden im Sitzen gemessen, der Blutdruck nach Riva-Rocci, mit breiter Manschette, auskultatorisch. Den Hämoglobingehalt bestimmte ich mit dem von Leitz modifizierten Sahlischen Apparat (mit lichtechten farbigen Glasstäben). Danach wurde im Blut des Ohrläppchens die Erythrocytenzahl bestimmt durch Auszählen von 10 großen Feldern der Neubauerschen Zählkammer, d. i. in insgesamt 0,04 cmm, und als letztes der Blutzucker nach der Mikromethode von Bang.

Versuche.

Von den 3 untersuchten Einverleibungsarten werde ich im folgenden je einen Versuch als Beispiel kurz schildern und die gesamten Versuchsergebnisse dann tabellarisch darlegen.

1. Subcutane Einverleibung. Selbstversuch. 24-jähriger ziemlich kräftiger, gesunder Mann, ohne Zeichen vegetativer Ueberregbarkeit. Vor der Injektion: Puls 64, Blutdruck 90/68 mm Hg, Hämoglobin 80 %, Erythrocytenzahl 4 600 000, Blutzucker 0,110 %. — Die Blutdruckmanschette saß am linken Arm, die Injektion erfolgte am rechten Oberarm. Die Injektionsstelle wurde weder vorher noch nachher gerieben. —

Nach der Injektion von 0,75 ccm der 1 promilligen Lösung des a. A. stieg der Blutzucker im Laufe einer Stunde um 0,059 % an und fiel in der nächsten Stunde auf 0,137 %, sodann 5 Stunden nach der Injektion auf 0,103 %. — Der systolische Blutdruck stieg maximal um 50 mm an (innerhalb 15 Min. nach der Injektion), während der diastolische maximal (in der gleichen Zeit) um 18 mm sank. Die Blutdrucksteigerung dauerte bis zum völligen Abklingen 60 Min. Es trat danach keine Senkung unter die Norm ein. Zugleich mit der Blutdruckerhöhung verschwanden das zeitweise sehr stark fühlbare Herzklopfen, der Tremor und die Blässe, von denen die beiden ersten schon 2 Min. n. d. I. aufgetreten waren, während sich die Blässe erst 5 Min. n. d. I. zu entwickeln begann. Von diesen Nebenerscheinungen dauerte das Herzklopfen am längsten an, es war 45 Min. n. d. I. noch in geringem Maße vorhanden. — Die Erythrocytenzahl stieg in 2 Stunden von 4,6 auf 5,0 Millionen, der Hämoglobingehalt in derselben Zeit von 80 auf 85 %. Beide gingen dann in der 4. Stunde auf etwa den Ausgangswert zurück. — Die Pulszahl stieg 2 Min. n. d. I. auf 82,5 Min. n. d. I. auf 100 und fiel dann in weiteren 5 Min. auf den Ausgangswert, während — wie oben erwähnt — noch lange heftiges Herzklopfen bestand. Nach den ersten 5—10 Min. schwankte der Puls nur noch wenig nach oben und unten.

2. Rectale Einverleibung. Patient Sch . . . Reconvalescent nach leichtem Icterus catarrhalis. 22jähriger Wachtmeister, kräftig und in gutem Ernährungszustande, 67,5 kg schwer, Pupillen und Reflexe o. B., Wa. R. negativ. — 1 Stunde vorher gründlicher Reinigungseinlauf.

Vor dem Einlauf mit a. A.: Puls 60, Blutdruck 128/80 mm, Hgl. 100 %, Erythrocytenzahl 5 700 000, Blutzucker 0,084 %. — Einlauf von 5 ccm a. A. in 100 ccm körperwarmem Wasser, den Patient vollständig bei sich behält bis auf wenige Tropfen, die beim Herausziehen des benutzten Gummikatheters entweichen. — Im Verlaufe des 4stündigen Versuchs trat nicht die mindeste Blutdruckerhöhung ein, auch der diastolische Druck

blieb so gut wie unverändert. Der Blutzucker zeigte nur Schwankungen von 0,004 % nach oben und 0,002 % nach unten, also Schwankungen, die innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegen (s. u.). Die Erythrocytenzahl zeigte im Laufe von 2 Stunden eine Erhöhung um 1 000 000 und sank anschließend auf einen Wert, der sich vom Ausgangswert nur um 300 000 unterscheidet. Beim Hämoglobingehalt ließen sich keine Schwankungen feststellen. Die Pulszahl zeigte keine nennenswerten Schwankungen.

3. Orale Einverleibung. Patient Kra . . . Herzneurose mit starkem Schwanken der Pulszahlen bis 160. 18jähriger Hilfsarbeiter, guter Ernährungs- und Kräftezustand, 55 kg schwer, gute Hautdurchblutung, Rachenreflex fehlt, übrige Reflexe o. B., starkes Schwitzen, Zittern der Zunge und der Lider. Kein sicherer Basedow, keine paroxysmale Tachykardie. Der Patient befand sich zwar zur Zeit des Versuchs in gebessertem Zustande, aber sein nach wie vor labiles vegetatives Nervensystem machten ihn zu einem empfindlichen Reagens auf Pharmaka, die eben dieses Nervensystem beeinflussen.

Vor der Einverleibung von a. A.: Puls 96, Blutdruck 110/70, Hämoglobin 90 %, Erythrocyten 5 400 000, Blutzucker 0,096 %. — Der bis dahin völlig nüchterne Patient trinkt 3 mg a. A. in 100 ccm körperwarmem Wasser. — Danach schwankte im Verlauf des 4stündigen Versuchs der Blutzucker zwischen 0,093 und 0,098 %, mithin also nur innerhalb der Fehlergrenzen der Methode (s. u.). Der systolische Blutdruck sinkt innerhalb 10 Min. auf 95 und in weiteren 5 Min. auf 90 mm und schwankt dann 4 Stunden lang zwischen diesen und wenig davon verschiedenen Werten. Daß der bald eingenommene niedrigere Blutdruck 4 Stunden lang beibehalten wurde, beweist wohl, daß hier keine „paradoxe", blutdrucksenkende Wirkung des a. A. vorliegt, sondern daß der Blutdruck vor Beginn des Versuchs durch besondere Momente vorübergehend gesteigert war, wahrscheinlich wohl durch die Erwartung irgendwelcher Wirkungen des — wie dem Patienten bekannt war — medikamenthaltigen Getränks. Der diastolische Blutdruck verhielt sich — von der zugleich mit dem Sinken des systolischen Blutdrucks zu Beginn des Versuchs stattfindenden Senkung abgesehen — meist umgekehrt wie der systolische Blutdruck bezüglich Steigen und Fallen. Die Höhe der Pulszahl entsprach fast völlig der Höhe des jeweiligen Blutdrucks, sie stieg und fiel mit diesem. Ihr Sinken zu Beginn erklärt sich wohl zwanglos auf die gleiche Weise wie das initiale

Sinken des Blutdrucks. — Die Erythrocytenzahl zeigte nach geringem Absinken im Beginn des Versuchs einen Anstieg um 300 000 innerhalb der 1. Stunde, dann in der nächsten halben Stunde einen Abfall um 1 100 000, in der darauf folgenden halben Stunde wieder einen Anstieg um 960 000 und dann bis zum Ende des Versuchs ein allmähliches Absinken um 800 000. — Der Hämoglobingehalt hielt sich dauernd auf 90 %.

Der Verlauf der übrigen Versuche mit a. A. ist aus der Tabelle zu ersehen. Die Versuche 1 bis 4 zeigen die Wirkung bei subcutaner Injektion (Versuch Nr. 1 — Selbstversuch — wurde oben ausführlich beschrieben), über Versuch Nr. 5 wird weiter unten noch das Nötige gesagt werden, die Versuche Nr. 6 bis 10 zeigen die Wirkung bei rectaler Einverleibung (Versuch Nr. 10 — Sch . . . — wurde oben näher beschrieben) und die Versuche Nr. 11 bis 13 die Wirkung bei oraler Einverleibung (Versuch Nr. 12 — Kra . . . — wurde oben eingehend geschildert).

Durch diese Versuche war die Art der Wirkung des a. A. bei subcutaner, rectaler und oraler Einverleibung festgestellt worden. Es war nun weiter meine Absicht, die Dauer und Stärke der Wirkungen bei subcutaner Injektion von a. A. einerseits und gewöhnlichem A. andrerseits in einer neuen Versuchsreihe miteinander zu vergleichen und zwar dadurch, daß bei jeder Versuchsperson erst die Wirkung von a. A. und dann (frühestens nach einigen Tagen) die Wirkung der gleichen Menge von einem der üblichen A.-präparate festgestellt würde. Doch konnte ich leider diese Doppelversuche an den zu obigen Versuchen zur Verfügung stehenden Patienten aus naheliegenden Gründen nicht durchführen. Ich kann daher nur die Ergebnisse eines an mir selbst angestellten Parallelversuchs zum Vergleich heranziehen. Ich injizierte mir unter den gleichen Bedingungen wie beim Versuch mit a. A. die gleiche Menge (nämlich 0,75 mg) von Suprareninum hydrochloricum synthetic um; die Messungen bzw. Aufzeichnungen erstreckten sich dabei aus äußeren Gründen nur auf Blutzucker, Erythrocytenzahl, Hämoglobingehalt, Hautgefäßkontraktion, Palpitation und Muskeltremor. Dem Vergleich dient folgende Tabelle, in der ich zur leichteren Uebersicht unter den tatsächlich gefundenen Blutzuckerwerten noch die Werte so wiedergebe (in den mit * bezeichneten Spalten), wie sie sich nach (additiver bzw. subtraktiver) Reduktion der Anfangswerte auf 100 mg % ergeben.

Blutzucker in mg%

vorher;	15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	nach Inj. von:
110	146	—	164	169	—	137	—	—	103	a. A.
82	—	145	—	139	109	85	75	—	—	A.
*100	136	—	154	159	—	127	—	—	93	a. A.
*100	—	163	—	157	127	103	93	—	—	A.

Erythrocyten in Millionen

4,6	—	4,4	—	3,8	4,6	5,0	5,0	4,8	—	a. A.
4,3	—	—	—	4,3	—	3,9	5,4	—	—	A.

Hämoglobin in %

80	—	80	—	80	80	85	85	80	—	a. A.
80	—	—	—	80	—	75	90	—	—	A.

Blässe (B), Tremor (T), Palpitation (P)

2'	5'	10'	15'	20'	25'	30'	45'	60'	nach Inj. von:
TP	(B)TP	BTP	BTP	BTP	BTP	BTP	(P)	—	a. A.
—	BT	BTP	BTP	B(T)P	BP	BP	(B)(P)	—	A.

Kritik der Methoden.

Ehe wir nun die Ergebnisse der Versuche zusammenfassen und auswerten, müssen wir die angewandten Methoden kritisieren, d. h. im besondern ihre Fehlergrenzen erörtern.

1. Die Blutzuckerbestimmung nach der Mikromethode von Bang bestimmt die absolute Zuckermenge in einer (bekannten) Blutmenge auf 0,01—0,02 mg genau (nach Bangs eigenen Angaben), „demnach müßte man . . . bei Anwendung von 100 mg Blut mit einem Gehalt von 0,1 mg Zucker Werte von 0,09—0,11 % statt 0,10 % finden können". (Bang.)

2. Die Verwertbarkeit der Blutdruckmessung zur Erkennung pharmakologischer Wirkungen leidet darunter, daß während eines Versuchs Blutdruckschwankungen ja auch aus psychischen Gründen möglich sind. Den Einfluß dagegen, den die Messung an sich auf den Blutdruck (nach der Meinung mehrerer Autoren) ausübt, kann man, wenn die Messungen nicht zu schnell aufeinander folgen, meines Erachtens vernachlässigen, da dieser Einfluß bei ein und demselben Individuum wohl als konstanter Faktor anzusehen ist (der also das Verhältnis der gefundenen Werte zueinander nicht verändert), außer wenn die nächste Messung noch während des Einflusses der vorhergehenden ausgeführt wird, wobei es zu Summation der Reize kommen kann.

Leo Hahn hat „kurzfristige Spontanschwankungen des systolischen Blutdrucks“ beschrieben, die er durch Messungen in Abständen von z. T. 1 Minute und z. T. 15 Sekunden, und zwar in der Regel palpatorisch nachwies. Sie erscheinen mir jedoch nicht wirklich spontan zu erfolgen, sondern eben nur eine Folge der sehr kurz hintereinander ausgeführten Messungen zu sein. Er fand bei diesem Vorgehen, daß sich bei 45 % der Fälle der Blutdruck während der ersten 5 bis 6 Messungen senkte (durchschnittlich um 11,7 mm Hg), während 24,6 % einen ansteigenden Typ und 30,4 % einen unbestimmten Typ zeigten; ferner fand er, daß an verschiedenen Tagen der Typ beim gleichen Individuum in der Hälfte der Fälle schwankte. Dies alles spricht wohl gegen seine Forderung, „die Kenntnis der kurzfristigen Spontanschwankungen des systolischen Blutdrucks als notwendige Voraussetzung für die Beurteilung pharmakologischer Blutdruckreaktionen“ anzusehen. Nur die Folgerung muß man freilich aus seinen Versuchsergebnissen ziehen, daß man bei zu kurz hintereinander ausgeführten Messungen große, unberechenbare Fehler zu erwarten hat.

Wohl das wichtigste psychische Moment, das bei solchen Versuchen zu Blutdruckschwankungen führen kann, nämlich die Erregung durch die Anwendung eines unbekannten Apparats am eigenen Körper, war — wie ich hoffe — dadurch ausgeschaltet, daß die Patienten durch den Aufenthalt in der Klinik bereits an die Anwendung des Apparates bei ihnen selbst gewöhnt waren.

3. Auch die Pulszahl ist ja von — im einzelnen Fall unübersehbaren — psychischen Einflüssen abhängig, und daher sind ihre Aenderungen nur mit großem Vorbehalt auf pharmakologische Einwirkung zu beziehen.

4. Die Schwankungen der Erythrocytenzahlen können zwar nach Hofmeier als „zuverlässiger Maßstab für die Veränderungen der Gesamtblutmenge“ (mit andern Worten: Blutkonzentrationsänderungen) „in kurzdauernden Versuchen“ gelten, wenn dabei nicht grobe Kreislaufstörungen entstehen (wie z. B. nach sehr hohen A.-gaben) und wenn vermehrter Untergang und „besonders intensive“ Neubildung von Erythrocyten dabei ausgeschlossen sind. Andrerseits schwankt aber die Erythrocytenzahl im Kapillarblut physiologischerweise innerhalb weniger Stunden in der Regel um 4—800 000, wobei übrigens kein Einfluß von Luftfeuchtigkeit, -temperatur und

-druck zu erkennen ist (Lasch und Billich). Die beiden genannten Untersucher wollen daher erst Schwankungen über 800 000 bis 1 000 000 als Maßstab für Verdünnung oder Eindickung des Blutes in Rechnung ziehen, obwohl sie die Frage offen lassen müssen, ob diese „physiologischen Schwankungen bereits ihrerseits der Ausdruck eines Wasseraustausches zwischen Blut und Gewebe" sind. — Für unsere Versuche besagen diese Angaben, daß zwar die Methode des Erythrocytenzählens als solche zur Blutkonzentrationsbestimmung brauchbar ist, daß aber beträchtliche Schwankungen innerhalb der Versuchsdauer von 4 Stunden keineswegs allein auf die A.-wirkung zu beziehen sind; wie weit nun die A.-wirkung und wie weit andere Einflüsse zu den Schwankungen führen, ist natürlich garnicht zu entscheiden, die A.-wirkungen sind also erst für Schwankungen über 800 000 verantwortlich zu machen.

Die Fehlergrenze bei der einzelnen Zählung betrug, wie ich bei Doppelzählungen zu klinischen Zwecken feststellte, etwa 6 %, das ist bei 5 000 000 Erythrocyten 300 000.

5. Die Messung des Hämoglobingehalts nach Sahli ist bezüglich der Farbvergleichung — wie jede andere kolorimetrische Methode — von subjektiven Momenten abhängig. Der Fehler beim Verdünnen beträgt bei mir — bei Tageslicht und höheren Hämoglobinwerten — bis zu 5 % der Graduierung, das heißt: wenn ich gerade eben glaube, Farbgleichheit erreicht zu haben, kann ich noch evtl. bis zu 5 Teilstrichen aqua dest. zufügen, ohne einen Unterschied zu bemerken. — Andere Untersucher scheinen von dieser Methode zu viel verlangt zu haben. Sie ist wohl nicht brauchbar zu Untersuchungen, bei denen es auf Unterschiede von unter 5 % Hämoglobin ankommt.

6. Bei den Versuchen, bei denen das A. in 100 ccm Wasser gelöst getrunken oder rectal zugeführt wurde, kommt als Fehlerquelle weiter die Blutverdünnung nach Flüssigkeitsaufnahme in Betracht, über die H. Marx durch sehr genaue Hämoglobinbestimmungen mit dem Bürker'schen Colorimeter folgendes ermittelt hat. „Stets tritt nach der Flüssigkeitsaufnahme eine starke initiale Blutverdünnung auf, der nach einer Remission ein erneuter Abfall der Hämoglobinwerte (sekundäre Blutverdünnung) folgt. Nach 5 Stunden ist der Nüchternwert wieder erreicht. Diese Verdünnung . . . erfolgt auch nach Aufnahme kleiner Mengen, durch deren Resorption in das Blut in keinem Fall eine so starke Abnahme des Hämoglobingehalts erklärt

werden könnte. Noch nach Aufnahme von nur 50 ccm Wasser wird das Blut bis zu 7 % oder um ungefähr 350—400 ccm vermehrt". Diese Werte errechnen sich unter der Annahme, daß die Blutmenge 7 % des Körpergewichts beträgt.

Die verhältnismäßig unregelmäßig verlaufende „Trinkverdünnung" kann nun die Bluteindickung durch A. in nicht zu durchschauender Weise überdecken. Wir dürfen daher aus einem Fehlen des Anstiegs der Erythrocyten und des Hämoglobins bei den betreffenden Versuchen nicht auf ein Fehlen der A.-wirkung schließen. — Dagegen erlaubt uns das Fehlen des Blutzuckeranstiegs den Schluß, daß das eingeführte A. keine (Allgemein-) Wirkung zeigte; denn ein Parallelversuch (Versuch Nr. 5), bei dem die Versuchsperson 1/4 Stunde vor der A.-einverleibung und dann 1, 2 und 3 Stunden später je 250 ccm Wasser trank und bei dem das A. in wirksamer Weise, nämlich subcutan, einverleibt wurde, ergab einen deutlichen Anstieg der Blutzuckerwerte (von 0,089 % auf 0,124 %); nur fiel dieser Anstieg bedeutend geringer aus als bei den andern Versuchen mit subcutaner Injektion.

7. Für den Vergleich der von uns gefundenen Wirkungen des a. A. und den von andern Untersuchern beschriebenen Wirkungen der üblichen A.-präparate ist der Umstand wesentlich, daß große individuelle Unterschiede in der Reaktion auf A. bestehen (Billigheimer, Lyon und andere).

Ergebnisse der Versuche und ihre Auswertung.

Wenn wir alles eben Erörterte berücksichtigen, können wir aus unsern Versuchen folgendes entnehmen.

Das a. A. rief bei subcutaner Einverleibung die bekannten A.-Wirkungen auf Blutzucker, Blutdruck, Pulszahl und Blutkonzentration (gemessen an der Erythrocytenzahl) — sowie Blässe, Herzklopfen und Muskelzittern — hervor, bei großen individuellen Verschiedenheiten, und diese Wirkungen fehlten bei rectaler und oraler Einverleibung. Was Stärke und Dauer der Wirkungen bei subcutaner Injektion anlangt, so fanden sich bei 4 Versuchen keine Werte, die außerhalb der großen individuellen Variationsbreite der Reaktionen auf die gewöhnlichen A.-präparate liegen; ein Doppelversuch am selben Individuum ergab sehr weitgehende Uebereinstimmung der Dauer und Stärke der untersuchten Wirkungen von a. A. einerseits und Suprareninum hydrochloricum syntheticum andererseits; das bei diesem Doppelversuch sich ergebende etwas langsamere

Absinken des Blutzuckers nach a. A. findet wohl dadurch die einfachste Erklärung, daß am Tag des Versuchs mit a. A. die Leber glykogenreicher als zu Beginn des Versuchs mit dem andern A.-präparat war, was seine Parallele in dem höheren Anfangswert des Blutzuckers an jenem Tage findet.

Diese Feststellungen besagen mit andern Worten:

1. Es ist nicht möglich, A. als Kreislaufmittel für die orale und rectale Anwendung brauchbar zu machen, indem man ihm Alkalibeständigkeit verleiht. — In diesem Zusammenhang möchte ich aber betonen, daß das Fehlen von Kreislaufwirkungen die unmittelbare therapeutische Wirksamkeit des enteral eingeführten A. auf den Darm selbst nicht berührt, da diese auf anderen Faktoren beruht.

2. Durch die Alkalibeständigkeit eines A.-präparates wird die Dauer und Stärke seiner Wirkungen, wie es nach unseren relativ wenigen Versuchen erscheint, nicht gesteigert.

Im folgenden wollen wir versuchen, dieses negative Ergebnis zu erklären und weitere Schlüsse daraus zu ziehen.

1. Da Blut eine „fast völlig genau neutrale, nur ganz schwach alkalische Flüssigkeit" ist und sich Blutserum und die Gewebssäfte ebenso verhalten (Höber und viele andere, cit. nach Landois-Rosemann, Lehrbuch) und andererseits A. in alkalischem und neutralem Medium rasch oxydiert und unwirksam wird, möchte man annehmen, daß ein a. A. sich länger im Körper unzersetzt erhält und daher länger wirksam bleibt als gewöhnliches A. Nun aber zeigte sich, daß ein Zusatz von Blut oder Blutserum eine A.-lösung sogar gegen oxydative Zerstörung — stundenlang — schützt (Trendelenburg und viele andere Untersucher), und zwar beruht diese Schutzwirkung des Serums auf einer Hemmung der Oxydationsgeschwindigkeit (Maiweg). Demnach ist die Reaktion des Blutes, bzw. des Gewebssaftes, nicht das adrenalinzerstörende Moment im Körper, und es ist daher nicht zu erwarten, daß ein a. A. sich in Blut oder Gewebsaft länger wirksam erhält als gewöhnliches A. — Daß übrigens gewöhnliches A. im Gewebssaft, nämlich am Ort der subcutanen Injektion, nur sehr langsam zerstört wird, ergibt sich aus der stundenlangen Dauer der örtlichen Wirkungen, die in Anämie und „Gänsehaut" bestehen (Braun, Ritter, Fornet).

2. Schon gewöhnliches A. erweist sich beständig gegen Pepsin und Pankreatin (Bouché), ebenso gegen ein Gemisch

von Pepsin und Salzsäure (Oliver und Schäfer). Diese Stoffe können also die Wirkung des in den Magendarmkanal eingeführten A. nicht beeinträchtigen.

3. Dennoch zeigte sich A. in vielen Versuchen an Menschen und Tieren bei oraler Aufnahme unwirksam gegenüber dem Kreislauf und bezüglich anderer erkennbarer Allgemeinwirkungen. So sah Grünebaum beim Menschen nach der Eingabe von 0,6—1,8 g Nebennierentabletten keine Kreislaufwirkung. Löwe fand, daß bei Kaninchen 40 mg A. bei der Schlundsondendarreichung unwirksam blieben, während „bei subcutaner oder intravenöser Darreichung 0,4—0,5 mg Suprarenin . . . bereits die tödliche Grenzdosis darstellen". — Allerdings sind auch dem entgegengesetzte Ergebnisse erzielt worden, die sich aber, wie ich unten zu zeigen versuchen werde, mit den eben erwähnten Ergebnissen unter einem Gesichtspunkt zusammenfassen und erklären lassen. Ich muß diese Versuche ihrer principiellen Wichtigkeit wegen genauer wiedergeben.

Aschner und Pisk fanden nach oraler Gabe von 3 bis 4 ccm A. (dem österreichischen Präparat Adrenosan) „bei den meisten Fällen" von 20 untersuchten einen Anstieg des Blutdrucks von „im Mittel 30 mm, doch war er recht variabel", der höchste Wert betrug 86 mm (nach 4 ccm A.), daneben fanden sie auch Fälle „mit sehr schwacher oder vollständig fehlender Reaktion". Sie vermißten in allen Fällen Blässe, sie vermißten ferner bei den 5 daraufhin untersuchten Fällen den Anstieg des Blutzuckers, darunter auch bei 2 Fällen, die auf subcutane Injektion mit Glykosurie reagierten; dies führt sie zu der durch nichts sonst gestützten und wohl etwas vieldeutigen Annahme, daß „die A.-glykosurie" (zu ergänzen ist wohl: und Hyperglykämie) „ihren Hauptangriffspunkt nicht in der Leber hat, die ja bei stomachaler Verabreichung in erster Linie reagieren müßte, sondern offenbar auf nervösem Weg zustande kommt". — Ohne Kenntnis der einzelnen Versuchsergebnisse scheinen mir diese den bisherigen Erfahrungen völlig widersprechenden Angaben nicht anders erklärt werden zu können, als wie ich es weiter unten versuchen werde.

4. Daß auch a. A., das also weder von Pepsin, Pankreatin und Pepsin-salzsäuregemischen, noch von dem alkalischen Medium des Darms (Galle, Dünndarmdrüsen- und Pankreassekret) angegriffen wird, dennoch vom Magendarmkanal aus keine Wirkungen auf Kreislauf und Blutzucker zeigt, ergaben die eigenen Versuche. Also kann auch die Zerstörung in dem alka-

lischen Medium des Darms nicht die alleinige Ursache für die fehlende Kreislaufwirkung von enteral aufgenommenen — gewöhnlichem — A. sein.

5. Nun steht andererseits durch die Untersuchugngen von Langlois, Falta und Priestley, Trendelenburg, Livon fest, daß die Leber in sehr hohem Maße die Fähigkeit besitzt, A. zu zerstören. Es zeigte sich, daß eine A.-dosis, die nach der Injektion in die Jugularvene starken Blutdruckanstieg hervorruft, nach der Injektion in die Pfortader ohne Wirkung auf den Blutdruck bleibt und daß nur sehr große in die Pfortader injizierte A.-dosen in der Leber nicht völlig zerstört werden.

6. Die Folgerungen, die sich ergeben aus den Versuchen mit a. A. in Verbindung mit dem, was bisher schon über das Problem der A.-resorption und -zerstörung bekannt war, führen zu derselben Ansicht, die P. Trendelenburg folgendermaßen äußerte und begründete:

„Vielleicht wird ein Teil des A. aus dem Darm zwar resorbiert, aber in dem Leberkreislauf zerstört; hierfür spricht die Tatsache, daß nach Elliott und Durham nach der A.-verfütterung bei Katzen die typische Leberdegeneration erfolgt und daß große A.-mengen beim Hunde glykosurisch wirksam sind (Herter und Wakeman)." — Trendelenburg begründet diese Anschauung noch mit folgenden Tatsachen: „Vom Rectum aus wird A. annähernd ebenso gut in den Kreislauf aufgenommen als aus dem Unterhautzellgewebe; die kleinste eben tödlich wirkende Dose ist bei beiden Anwendungsarten etwa die gleiche (Lesné), . . . nach rectaler Applikation wird der Blutdruck der Katzen und Hunde gelegentlich etwas gesteigert (Hoskins, siehe dagegen Platz). Auch dieser Befund spricht dafür, daß für die Unwirksamkeit des in den Magen aufgenommenen A. die Zwischenschaltung der Leber in den Resorptionsweg aus den oberen Teilen des Magendarmkanals mit verantwortlich zu machen ist."

Und für die untersten Teile des Rectums besteht eben diese Zwischenschaltung nicht, da hier die Venae haemorrhoidales inferiores et mediae das Blut von der Schleimhaut unmittelbar in die Vena cava inferior leiten.

7. Wenn man sich dieser eben näher begründeten Ansicht anschließt, dann liegt es nahe, die geschilderten Versuche von Aschner und Pisk auf folgende Weise zu erklären.

Unter besonderen Bedingungen kann oral eingeführtes A. Blutdruckwirkungen entfalten, nämlich dann, wenn es von der Schleimhaut des Mundes (und evtl. der der Speiseröhre) in ausreichender Menge resorbiert und durch die entsprechenden Venen direkt in den großen Kreislauf geleitet wird. Daß es unter besonderen Umständen tatsächlich auf diesem Wege zu ausreichender Resorption kommt, besonders wenn man das A. wie Aschner und Pisk in höherer Konzentration einnehmen läßt (z. B. 1 : 2000, wie die eben genannten Autoren), erscheint durchaus möglich nach allem, was F. Mendel und andere über „perlinguale Applikation" ermittelt haben. Zwei diesbezügliche eigene Selbstversuche hatten freilich ein negatives Ergebnis, was aber nicht mit Bestimmtheit gegen obige Annahme spricht; denn, da über die genaueren Bedingungen der Resorption von der Mund- und evtl. der Speisenröhrenschleimhaut trotz der eben genannten Arbeiten noch viel zu wenig bekannt ist, lag möglicherweise ein Fehler in der Versuchsanordnung vor. Das eine Mal nahm ich 4 ccm Suprareninum hydrochloricum syntheticum in den Mund, ohne es hinunter zu schlucken, ein anderes Mal verschluckte ich die gleiche Menge desselben Präparates; beide Male zeigte sich während einer halben Stunde nach dem „Einnehmen" keine Wirkung auf Puls und Blutdruck.

8. Zur Entscheidung der Frage, ob tatsächlich vom Darm aus wirksame Mengen von A. unzerstört resorbiert werden, die dann erst der (schon erwiesenen) adrenalinzerstörenden Kraft der Leber zum Opfer fallen, könnten Versuche etwa folgender Art dienen: Mittels Duodenalsonde wird eine größere Menge A. in den Darm eines Versuchstieres eingeführt; dann wird während einer gewissen Zeit nach der Einverleibung das Pfortaderblut mit Hilfe der bekannten feinen Testobjekte auf Anwesenheit von A. untersucht. Der erbrachte Nachweis der Anwesenheit, also die Bejahung obiger Frage, würde zugleich die völlige Lösung des Problems bringen, warum A. vom Magendarmkanal aus (Mund und unterstes Rectum ausgenommen) keine Allgemeinwirkungen entfaltet.

9. Wenn die Wirkung auf Kreislauf, Blutzucker usw. bei oraler Einverleibung durch die Leberpassage verhindert wird, so muß dies für a. A. ebenso gelten wie für gewöhnliches A.. Bestimmungen des Blutzuckers können daher, wie sich jetzt gezeigt hat, keine Auskunft darüber geben, ob a. A. im Darm selbst etwa geeignet ist, bei Entzündungen der Schleimhaut

besser zu wirken als gewöhnliches A. Dies könnte also nur durch Untersuchung der Faeces und anderweitige Beobachtung des Krankheitsverlaufes erwiesen werden.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Strasburger für die Anregung zu dieser Arbeit und Herrn Oberarzt Dr. E. Adler für seinen fördernden Rat bei ihrer Ausführung meinen besten Dank aussprechen.

Literatur.

Aschner und **Pisk,** Ist das A. vom Magendarmtrakt aus wirksam? Klin. Wschr. 3, S. 1265, 1924.

I. Bang, Der Blutzucker, S. 20—29. Wiesbaden, 1913.

Billigheimer, Ueber die Wirkungsweise der probatorischen A.-injektion. Dtsch. Archiv f. klin. Med. 136, H. 1 u. 2, 1921.

Brösamlen, Die A.-hyperglykämie. Dtsch. Archiv f. klin. Med. 137, H. 5 u. 6, 1921.

I. J. Donath, Ueber den Einfluß der Nebennierenexstirpation und des d-Suprarenins auf die Blutkonzentration bei Katzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 77, S. 1, 1914.

Dresel, Die Blutdruckveränderung nach A.-injektion als Gradmesser für den Tonus. Dtsch. med. Wschr. 1919, H. 35.

Edmunds und **Nelson,** Die bei der Polycytämie durch subcutane Epinephrininjektionen beteiligten Faktoren, Journ. of exp. med. 41, 1925. Cit. nach Straub, Ztrbl. f. inn. Med. 1925, H. 14.

L. Hahn, Ueber die kurzfristigen Spontanschwankungen des systolischen Blutdrucks. Ztrbl. f. inn. Med. 1925, H. 32.

Fr. O. Heß, Vergleichende Untersuchungen am arteriellen, kapillaren und venösen Blut des Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 137, H. 3 u. 4, 1921.

Hofmeier, Untersuchungen über die Blutkonzentration. Verteilung der Erythrocyten in den verschiedenen Gefäßgebieten und Wirkung des A. auf Erythrocytenzahl und -volumen. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 35, S. 191, 1923.

Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch A. und über den Wirkungsmechanismus des A.. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 57, S. 423, 1907.

Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 15. Aufl. Berlin-Wien 1919. 1. Band, S. 35 f.

Lasch und **Billich,** Die täglichen Schwankungen der Erythrocytenzahlen, zugleich ein Beitrag zur Frage der Blutwasserbestimmung. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 48, H. 6, 1926.

S. Loewe, Ist die perorale Darreichung von Nebennierenpräparaten sinnvoll? Therap. Monatshefte 32, S. 89, 1918.

G. Loewenstein, Die Behandlung der bazillären Ruhr mit Suprarenin. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1924.

H. Marx, Die Blutverdünnung nach Flüssigkeitsaufnahme. Klin. Wschr. 4, H. 49, 1925.

F. Mendel, Die perlinguale Applikation der Medikamente. Münch. med. Wschr. 69, H. 46, 1922.

Meyer u. **Gottlieb,** Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Berlin-Wien, 6. Auflage, 1922. S. 313.

O. Platz, Ueber die Wirkung des A.. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 26, S. 42, 1922.

P. Schenk, Die A.-wirkung auf das Blut des Menschen und ihre Beziehung zur Milzfunktion. Med. Klin. 16, S. 279 u. 309, 1920.

J. Strasburger, Akute Darmerkrankungen im Feld und ihre Behandlung, insbesondere mit Suprarenin. Med. Klin. 11, H. 42, 1915.

P. Trendelenburg, A. und adrenalinverwandte Substanzen. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, herausgegeben von A. Heffter, 2. Band, 2. Hälfte, S. 1130 bis 1293, Berlin 1924. Die nach Ende 1922 erschienene Literatur ist nicht berücksichtigt. — Nach dieser Arbeit sind alle übrigen, in diesem Verzeichnis nicht aufgeführten Autoren citiert.

Lebenslauf.

Ich, Wolfgang Erich Bruno Spohr, wurde am 10. Juni 1901 zu Frankfurt a. M. geboren als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Roderich Spohr und seiner Frau Johanna, geb. Schmidt. Von Ostern 1908 bis Ostern 1920 besuchte ich dort das Realgymnasium Musterschule einschließlich seiner Vorschule. Nach bestandener Reifeprüfung studierte ich Medizin an der Universität Gießen, wo ich im Sommer 1922 die ärztliche Vorprüfung bestand. Danach studierte ich bis zur ärztlichen Prüfung in Frankfurt a. M. mit Ausnahme des Sommersemesters 1923, das ich an der Universität Freiburg i. Br. verbrachte. Am 24. April 1925 bestand ich in Frankfurt a. M. die ärztliche Prüfung, war dann am gleichen Ort in der Bettenabteilung der Medizinischen Universitäts-Poliklinik als Medizinalpraktikant tätig, bis ich im März 1926 die Stelle des 2. Assistenten der Inneren Abteilung des Evang. Diakonissenhauses in Halle a. d. Saale erhielt, die ich noch jetzt inne habe. Dort beendete ich mein praktisches Jahr und erhielt am 15. Mai 1926 die Approbation als Arzt. Ich beabsichtige, mich als Facharzt für innere Medizin auszubilden.

Nr. des Versuchs		Menge in ccm	Blutzucker in mg % Minuten nach Einverleibung										Erythr Minuten		
			vorher	15	30	45	60	90	120	180	240	300	vorher	10	
1	subcutan	0,75	110	146	—	164	169	—	137	—	—	103	4,6	—	
2		0,7	109	133	138	151	166	—	149	—	—	—	4,8	—	
3		1	92	103	129	—	134	138	151	117	97	—	5,8	7,3	
4		1	96	100	164	—	180	—	140	95	84	—	5,6	6,1	
5		1	89	—	105	—	124	—	100	96	—	—	4,8	—	
6	rectal	1	—	—	—	—	106	108	97	95	89	—	4,9	6,0	
7		1	—	—	—	—	93	95	102	102	100	—	5,9	5,6	
8		1	98	—	99	—	99	98	98	100	99	—	5,5	—	
9		3	86	—	84	—	85	78	73	77	74	—	7,2	—	
10		5	84	—	82	—	—	88	88	83	82	—	5,7	—	
11	oral	1	91	—	—	92	94	96	91	93	90	—	5.1	—	
12		3	96	—	93	—	98	98	96	97	97	—	5,4	—	
13		5	92	—	—	—	94	88	93	—	—	—	5,1	—	

Nr. des Versuchs	Menge in ccm	Pulsschläge in 1 Minute Minuten nach Einverleibung															
		vorher	2	5	10	15	20	25	30	45	60	90	120	180	240		
1	0,75	64	82	100	64	68	69	80	78	87	85	83	78	60	62	80	—
2	0,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100	—
3	1	88	76	88	88	—	—	—	82	—	80	84	86	92	86	92	101
4	1	64	60	62	68	—	—	—	72	—	68	—	70	74	64	110	114
5	1	70	—	70	70	74	70	72	72	70	72	84	76	72	64	90	—
6	1	72	75	75	75	—	—	—	—	—	72	72	72	72	72	114	122
7	1	54	54	54	57	—	—	—	57	—	60	60	51	57	57	100	103
8	1	64	—	—	—	—	—	—	62	—	64	62	62	62	60	100	—
9	3	97	—	—	—	110	—	—	106	108	112	110	88	86	92	97	—
10	5	60	—	—	—	66	—	—	66	58	58	54	52	52	54	100	—
11	1	70	—	—	64	58	—	—	64	64	64	64	60	60	54	100	100
12	3	96	—	80	86	84	84	76	76	74	78	78	84	78	82	90	—
13	5	80	—	88	86	86	86	86	88	—	84	92	86	—	—	95	—

n Millionen Einverleibung				Systolischer Blutdruck in mm Hg Minuten nach Einverleibung													
0	120	180	240	vorher	2	5	10	15	20	25	30	45	60	90	120	180	240
,6	5,0	5,0	4,8	90	—	118	130	140	140	140	130	110	90	90	93	88	96
,3	—	—	—	115	—	112	115	—	117	—	—	—	—	115	—	—	—
,1	—	8,3	7,2	95	100	100	100	—	—	—	98	—	95	115	95	90	95
—	4,7	5,5	5,2	92	92	92	97	—	—	—	110	—	100	—	92	97	98
,7	4,2	4,5	4,0	105	—	105	105	100	100	98	105	115	125	125	105	105	110
,3	5,0	5,0	4,7	85	90	90	90	—	—	—	—	—	85	85	80	80	78
,6	5,6	5,3	6,7	118	118	118	118	—	—	—	114	—	115	116	115	120	114
,5	6,8	5,6	5,9	90	—	—	—	—	—	—	100	—	94	105	95	93	92
,0	6,1	5,4	5,3	140	—	—	—	130	—	—	133	130	155	145	155	140	157
,7	6,7	6,0	6,0	128	—	—	—	128	—	—	128	128	128	128	118	127	125
,8	5,1	5,2	4,9	90	—	—	90	85	—	—	85	85	83	83	83	80	82
,5	5,5	5,4	4,7	110	—	110	95	90	95	90	90	100	90	85	95	90	95
,5	4,5	—	—	90	—	94	93	90	90	91	96	—	95	93	93	—	—

in in %				Diastolischer Blutdruck in mm Hg													
80	85	85	80	68	—	60	60	50	60	60	60	68	65	65	66	70	73
00	—	100	—	75	—	78	75	—	77	—	—	-	—	65	—	—	—
—	104	101	99	70	65	60	65	—	—	—	73	—	60	70	60	65	70
—	110	120	111	65	65	60	55	—	—	—	50	—	50	—	60	75	70
85	85	90	90	75	—	75	75	70	65	65	60	65	65	65	65	70	75
10	102	—	110	60	70	70	65	—	—	—	—	—	60	60	55	55	50
00	95	96	100	70	70	70	70	—	—	—	70	—	70	70	70	75	72
00	100	95	100	60	—	—	—	—	—	—	65	—	68	75	65	65	62
00	95	95	92	100	—	—	—	115	—	—	110	110	125	110	125	105	120
00	100	100	100	80	—	—	—	80	—	—	80	80	80	78	78	85	80
00	95	100	100	60	—	—	60	60	—	—	55	58	58	60	60	58	60
90	90	90	90	70	—	80	50	65	50	50	50	62	65	70	55	70	65
90	93	—	—	65	—	65	64	65	65	63	70	—	65	65	66	—	—

Berichtigung.

In der Tabelle wurden durch einen Satzfehler einige Zahlen weggelassen. Die Blutzuckerwerte der Spalte „rectal“ müssen folgendermaßen beginnen:

Nr. des Versuchs	vorher	15	30
6	107	106	109
7	98	97	100